

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/026356 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 29/08**, 29/14, 31/10, 31/14, G03F 7/028

(74) Anwalt: **HOCK, Joachim; Müller-Boré & Partner, Grafinger Strasse 2, 81671 München (DE).**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/008180**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Juli 2003 (24.07.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 38 559.9 22. August 2002 (22.08.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **DRÖSCHEL, Stefan** [DE/DE]; Lisbet-Dill-Strasse 8, 66125 Saarbrücken (DE). **FISLAGE, Rainer** [DE/DE]; Max-Müller-Strasse 23, 66606 St. Wendel (DE).

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR IMMOBILIZING HYDROGEL-BONDING POLYMERS ON POLYMER SUBSTRATE SURFACES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR IMMOBILISIERUNG VON HYDROGEL-BILDENDEN POLYMEREN AUF POLYMERSUBSTRATOBERFLÄCHEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for immobilizing a polymeric hydrogel on a corresponding polymer substrate surface and a polymer substrate, at least some areas of the surface of which are provided with an immobilized polymeric hydrogel layer. The invention particularly applies to the area of medical technology as a biocompatible hydrogel coating, for example as a coating of surfaces that are in contact with blood, e.g. during hemodialysis, and as a coating of urinary catheters, venous catheters, stents, and other surfaces.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer entsprechenden Polymersubstratoberfläche, sowie ein Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist. Insbesondere findet die vorliegende Erfindung als biokompatible Hydrogelbeschichtung im Bereich der Medizintechnik Anwendung, beispielsweise als Beschichtung von blutkontakteierenden Oberflächen, wie bei der Hämodialyse, sowie als Beschichtung von Harnkathetern, Venenkathetern, Stents und anderen Oberflächen.

WO 2004/026356 A1

Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogel-bildenden Polymeren auf Polymersubstratoberflächen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer entsprechenden Polymersubstratoberfläche, sowie ein Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymeric Hydrogelschicht immobilisiert aufweist. Insbesondere findet die vorliegende Erfindung als biokompatible Hydrogelbeschichtung im Bereich der Medizintechnik Anwendung, beispielsweise als Beschichtung von blutkontaktierenden Oberflächen, wie bei der Hämodialyse, sowie als Beschichtung von Harnkathetern, Venenkathetern, Stents und anderen Oberflächen.

10

15

Hydrogelbeschichtungen werden zur Verbesserung der Biokompatibilität von Oberflächen eingesetzt, die in Kontakt mit Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, gebracht werden. Derartige Hydrogelbeschichtungen sollen dabei die Belegung der Oberflächen mit Zellen und Proteinen vermindern, die zur Aktivierung körpereigener Abwehrsysteme gegen Fremdmaterialien führen bzw. die Blutgerinnung fördern. Darüber hinaus werden derartige Hydrogelbeschichtungen zur Erhöhung der Gleitfähigkeit und Verbesserung der Benetzbarkeit für wässrige Lösungen auf das entsprechende Substrat aufgebracht.

20

25

Bekannte Beispiele für die dazu verwendeten Hydrogele sind Polyethylenglykol (PEG) sowie Polyvinylpyrrolidon (PVP), die bereits bei der Herstellung entsprechender medizintechnischer Produkte in die Matrix der jeweiligen Basispolymeren eingelagert werden. Wenn die dabei verwendeten Basispolymere in geschmolzener oder gelöster Form mit den Hydrogelverbindungen nicht mischbar sind, können die Substratoberflächen nachträglich damit beschichtet werden.

30

Zur kovalenten Fixierung derartiger Hydrogele an das zu behandelnde Substrat sind verschiedene Verfahren bekannt. So wird beispielsweise kurzwellige elektro-

- 2 -

magnetische Strahlung im γ -Strahlungs- bzw. Röntgenbereich eingesetzt, die eine Fixierung der Hydrogele auch auf chemisch wenig reaktiven Oberflächen ermöglicht. Dabei werden häufig reaktive Zwischenprodukte in der Tiefe der verwendeten Basispolymere erzeugt. Ferner können die Farbe und die mechanische Stabilität des Produktes nachteilig verändert werden.

Bei rein chemischen Immobilisierungsverfahren werden im allgemeinen wenig reaktive Substratmaterialien durch aggressive Reagenzien wie z.B. Chlorsulfonsäure aktiviert, um anschließend Liganden auf der zu beschichtenden Oberfläche zu binden. Dabei ergeben sich insbesondere produktionstechnische Probleme mit aggressiven bzw. toxischen Reagenzien. Gerade im Fall von Polyvinylpyrrolidon erweist es sich jedoch als schwierig, ein entsprechendes Hydrogel auf Polymersubstratoberflächen wie z.B. Polypropylen (PP) oder Polyvinylchlorid (PVC) zu binden.

In US-A-6,159,645 wird ein Verfahren zur Quervernetzung von Polyvinylpyrrolidon bei der Herstellung von Bildröhren in der Elektroindustrie beschrieben, worin das Natriumsalz der 4,4'-Diazidostyrol-2,2'-disulfonsäure als Photoinitiator eingesetzt wird. Dieses Natriumsalz ist jedoch aus toxikologischen Gründen für die Herstellung medizintechnischer Produkte bedenklich.

Vitamin B2 (Riboflavin) ist bereits seit langem als Photoinitiator für die Polymerisation von reaktiven Monomeren wie Acrylamid oder Vinylpyrrolidon bekannt (vgl. US-A-2,850,445). Nach UV-Bestrahlung der in homogener Lösung vorliegenden Monomer/Initiator-Gemische werden die entsprechenden Hydrogele gebildet, die insbesondere bei einer Quervernetzung präzipitieren. Im vorstehenden US-Patent wird dabei die Bildung von Hydrogelen aus den Monomervorstufen vorgesehen. Besonders im Bereich der biochemischen Analytik ist der Polymerisationsstart mit Vitamin B2 als Photoinitiator bekannt. Hier werden die dadurch erzeugten Polyacrylamidgele als Matrix für die elektrophoretische Trennung von Proteinen verwendet. Bei besonders empfindlichen Proteinen wird das gebräuchlichere Ammoniumperoxodisulfat (APS)/N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (TEMED)-Initiatorssystem durch Riboflavin ersetzt, da dieses als besonders schonend be-

- 3 -

kannt ist. So kann beispielsweise auch der Einschluß von lebenden Zellen in einer Hydrogelmatrix mit Riboflavin als Photoinitiator erreicht werden; vgl. US-A-6,224,893. Bei diesem Verfahren werden Gemische aus reaktiven Monomeren und Polymeren verwendet, die nach der Reaktion ein interpenetrierendes Netzwerk bilden, das die Zellen einschließt.

US 2002/0122872 A1 beschreibt ein Verfahren zur Beschichtung einer Materialoberfläche unter Verwendung von beispielsweise Thioxanthon als Photoinitiator.

10

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, kostengünstiges und weitgehend schonendes Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogelen auf Polymeroberflächen bereitzustellen. Ein derartiges Verfahren soll keine nachteiligen Veränderungen der Polymeroberflächen hervorrufen und keine 15 toxisch bedenklichen Initiatoren verwenden, welche die Arbeitssicherheit beim Produktionsprozeß beeinträchtigen oder als Verunreinigung in der erzeugten Hydrogelschicht verbleiben.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst.

20 Insbesondere wird ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer Polymersubstratoberfläche bereitgestellt, wobei eine Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Hydrogel-bildendes Polymer und mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung, unter Bildung einer Hydrogelschicht mindestens Bereichsweise auf die Oberfläche eines Polymersubstrats aufgebracht wird und anschließend die Hydrogelschicht einer Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung unterworfen wird, so daß das Hydrogel auf der Polymersubstratoberfläche unter Bildung einer Hydrogelschicht darauf immobilisiert wird. Die vorliegende Erfindung stellt somit die Immobilisierung bzw. Fixierung eines bereits fertigen Hydrogels an polymere Oberflächen, im Gegensatz zu dem im Stand der Technik an sich üblichen Verfahren der Herstellung eines Hydrogels aus entsprechenden Monomeren, bereit. Erfindungsgemäß erfolgt die Immobilisierung des

- 4 -

Hydrogels somit, nachdem die polymere Oberfläche bereits physikalisch mit dem Hydrogel beschichtet worden ist.

Die zur Aktivierung eingesetzte elektromagnetische Strahlung unterliegt keiner 5 Beschränkung. Grundsätzlich können Wellenlängen verwendet werden, die zur Anregung des Systems aus Initiator/Hydrogel-bildendes Polymer/Oberflächenpolymer geeignet sind. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Immobilisierung der Hydrogelschicht nach Aufbringen und gegebenenfalls Trocknen der Hydrogel-bildenden Zusam- 10 mensetzung elektromagnetische Strahlung im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums, vorzugsweise im Bereich von 170 nm bis 600 nm, eingesetzt. Alternativ kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Strahlung vergleichbarer Energie, die durch Zwei-Photonenanregung erzeugt werden kann, beispielsweise Laserstrahlung, eingesetzt werden.

15 Vorzugsweise ist das Hydrogel-bildende Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-, Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis, mehr bevorzugt auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyalkylenglykol-Basis, am meisten bevorzugt auf Polyvinylpyrrolidon-Basis.

20 Das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Basis schließt Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymeren und Derivate des Polyvinylpyrrolidons bzw. deren Copolymeren ein. Der K-Wert des Polymers auf Polyvinylpyrrolidon-Basis unterliegt keiner spezifischen Beschränkung. Vorzugsweise weist das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-Basis einen K-Wert im Bereich von 15 bis 120, besonders bevorzugt einen K-Wert bei 120, auf. Der K-Wert ist ein Maß für das Molekulargewicht (H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 25 71 bis 74). Der K-Wert der Polymeren kann über Startermenge, Temperatur und pH-Wert im Rahmen der Polymerisationsbedingungen des in der vorliegenden 30 Erfindung einzusetzenden PVP-Polymers eingestellt werden. Erfindungsgemäß ist es auch möglich, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymeren einzusetzen. Es ist dabei bevorzugt, daß wenigstens 50 %, mehr bevorzugt 75 %, der Monomereinheiten in derartigen Copolymeren Vinylpyrrolidon-Monomer sind. Als Comonomer-

- 5 -

re können beispielhaft Vinylacetat und Vinylether angeführt werden. Als Derivate des Polyvinylpyrrolidons können beispielsweise solche Derivate eingesetzt werden, die befähigt sind, physiologische Reaktionen zu verändern oder zu modulieren. Dies schließt insbesondere Verbindungen ein, welche die Blutgerinnung oder

5 Funktionen des Immunsystems beeinflussen können. Als solche Polyvinylpyrrolidonederivate können beispielsweise Oligosaccharid-substituierte PVP-Polymere und Peptid-substituierte PVP-Polymere angeführt werden. Ein Beispiel hierfür sind PVP-Heparin-Komplexe, wie beispielsweise in US-A-4,239,664 beschrieben, auf die hier explizit Bezug genommen wird. Des weiteren kommen als solche Polyvinylpyrrolidonederivate Alkyl-substituierte Polymere, beispielsweise (C₁-C₆)-Alkyl-substituierte Derivate des Polyvinylpyrrolidons, in Frage. Die Alkylsubstitution kann dabei sowohl am Alkylenpolymergrundgerüst als auch am Pyrrolidonring vorgesehen sein.

10 15 Das Polymer auf Polyalkylenglykol-Basis kann beispielsweise aus Polyethylenglykol (PEG) oder Polypropylenglykol ausgewählt sein.

Als Polymersubstrat können jegliche, insbesondere in der Medizintechnik üblicherweise verwendeten Polymere bzw. Copolymere verwendet werden, um erfindungsgemäß mit einer Hydrogelschicht versehen zu werden. Vorzugsweise können als Polymersubstrat, auf welches erfindungsgemäß eine Hydrogelschicht aufgebracht wird, Polymermaterialien, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat oder Polyurethan oder Gemischen bzw. Copolymeren davon, eingesetzt werden. Des weiteren können beispielsweise hierfür auch 20 25 SEBS-Polymersubstrate verwendet werden. Das zu beschichtende Polymersubstrat kann dabei ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether sein oder mindestens einen Teil davon bilden.

Die in der Hydrogel-bildenden Zusammensetzung eingesetzten Konzentrationen an Hydrogel-bildendem Polymer und Initiatorverbindung unterliegen ebenfalls keiner spezifischen Beschränkung. Die Konzentrationen sollten jedoch hoch genug sein, um die beschriebenen Oberflächeneigenschaften zu gewährleisten und eine nicht auswaschbare Hydrogelschicht zu bilden. Die Viskosität der Hydrogel-30

- 6 -

bildenden Zusammensetzung sollte für das anzuwendende Beschichtungsverfahren entsprechend geeignet sein. Die genau einzusetzende Konzentration kann dabei von einem Fachmann entsprechend gewählt werden. Beispielsweise wird bei Verwendung einer 1 Gew.-% bis 10 Gew.-%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon 5 (K-Wert von 120) in Ethanol oder Dimethylacetamid die Initiatorverbindung üblicherweise in einer Menge von 0,1 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Hydrogelbildende Zusammensetzung, verwendet. Die genaue Konzentration hängt dabei beispielsweise von der Löslichkeit des Initiators und des Hydrogel-bildenden Polymers im jeweils verwendeten Lösungsmittel ab.

10

Üblicherweise umfaßt die Hydrogel-bildende Zusammensetzung neben dem mindestens einen Hydrogel-bildenden Polymer und der mindestens einen Initiatorverbindung ein oder mehrere Lösungsmittel. Die Wahl des Lösungsmittels unterliegt dabei keiner Beschränkung. Beispielhaft können hier Methanol, Ethanol, Dimethylacetamid, Acetonitril, etc., bzw. deren Gemische angeführt werden. Initiatorverbindung und Hydrogel-bildendes Polymer sollten dabei im gleichen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelsystem löslich sein, um eine homogene Verteilung von Hydrogel-bildendem Polymer und Initiator in der getrockneten Reaktandenschicht 15 zu gewährleisten.

20

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Immobilisierung des entsprechenden Hydrogels mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung eingesetzt. Unter einer nicht-toxischen bzw. physiologisch unbedenklichen Photoinitiatorverbindung wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Verbindung mit einem LD50 (Ratte) von \geq 500 mg/kg, günstiger \geq 950 mg/kg und am günstigsten \geq 2000 mg/kg verstanden. Vorzugsweise ist die nicht-toxische Photoinitiatorverbindung eine solche Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid (Vitamin B3) und dessen Derivate und Thioxanthon. Als Flavin-Derivate 25 können insbesondere die in N¹⁰-Position substituierten (C₁-C₆)Alkyl- und (C₁-C₆)Alkoxy-Derivate sowie Riboflavin angeführt werden. Als Flavon-Derivate können beispielsweise Rutin (Quercetin-3-rutinosid) und Morin (2',3,4',5,7-

- 7 -

Pentahydroxyflavon) angeführt werden. Als Flavonoid-Derivate können beispielsweise Verbindungen aus der Gruppe der Flavonole, Flavanole, Flavanone, Anthocyane und Isoflavonoide angeführt werden, soweit sie physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung

5 Riboflavin, Rutin (Quercetin-3-rutinosid), Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavone) und Nicotinsäureamid, am bevorzugtesten Nicotinsäureamid, eingesetzt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise festgestellt, daß nicht-toxische Photoinitiatorverbindungen wie insbesondere solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren

10 Derivate sowie Nicotinsäure und deren Derivate und Thioxanthon, nicht nur als Photoinitiator zur Polymerisation von ungesättigten Monomeren in homogener Lösung geeignet sind, sondern auch als Photoinitiator zur Immobilisierung von bereits fertigen, polymeren Hydrogelen auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-,

15 , Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis auf entsprechenden Polymeroberflächen geeignet sind. Dazu wird eine Hydrogel-bildende Zusammensetzung von mindestens einem Hydrogel-bildenden Polymer und mindestens einer nicht-toxischen Photoinitiatorverbindung, wie insbesondere einer solchen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und

20 deren Derivate sowie Nicotinsäure und deren Derivate und Thioxanthon, auf einer Polymeroberfläche mit elektromagnetischer Strahlung vorzugsweise im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums behandelt. Derart erzeugte, erfindungsgemäße Hydrogelbeschichtungen sind danach auf der Polymersubstratoberfläche immobilisiert, d.h. weder durch kochendes Wasser noch durch einen

25 Autoklavierprozeß von der Polymeroberfläche zu entfernen. Ohne daran gebunden zu sein, deuten diese Eigenschaften möglicherweise auf eine kovalente Verknüpfung der Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche hin, so daß eine Freisetzung solcher Polymere gerade bei Blutkontakt minimiert wird. Die derart behandelte Polymersubstratoberfläche wird durch das erfindungsgemäße Aufbringen 30 eines derartigen Hydrogels hydrophil, was beispielsweise an einer verringerten Oberflächenspannung bzw. höheren Benetzbarkeit durch Wasser erkennbar ist.

- 8 -

Bei Verwendung von insbesondere Riboflavin als Photoinitiator liegt ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung darin, daß die derart behandelte Polymersubstratoberfläche bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht eine Fluoreszenz zeigt, die besonders günstig zur Qualitätskontrolle der Hydrogelbeschichtung verwendet werden kann. Ohne den zugrunde liegenden Mechanismus theoretisch beschreiben zu wollen, kann das Vorliegen der Fluoreszenz darauf hinweisen, daß das erfindungsgemäß als Initiatorverbindung eingesetzte Riboflavin, dessen Fluoreszenzeigenschaften bekannt sind, in die Hydrogelschicht eingebaut wird.

5 Das gleichzeitige Vorliegen des Hydrogel-bildenden Polymers in der Hydrogel-10 schicht kann beispielsweise bei der Verwendung von Polymeren auf PVP-Basis auch durch die Komplexbildungsfähigkeit des PVP mit verschiedenen Farbstoffen nachgewiesen werden. So bildet bekanntlich eine Iod/Iod-Kalium Lösung, die auch als Lugol'sches Reagenz bekannt ist, einen bräunlich gefärbten Komplex mit 15 PVP. Das bekannte Dragendorff-Reagenz bildet einen Komplex von orange-15 brauner Farbe mit PVP. Beide Farbreaktionen sind auf beispielsweise PVP/Riboflavin beschichteten Oberflächen positiv. Wird eine Beschichtungszusammensetzung bzw. Hydrogel-bildende Zusammensetzung ohne eine entsprechende Photoinitiatorverbindung verwendet, so wird keine haftende Hydrogel-20 schicht nach der UV-Bestrahlung erhalten. Wird die erfindungsgemäß eingesetzte Initiatorverbindung durch ein APS/TEMED Initiatorsystem ersetzt, so wird ebenfalls keine haftende Hydrogelschicht auf beispielsweise PVP-Basis erhalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Polymersubstrat, 25 das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogel-25 schicht immobilisiert aufweist, wobei die Hydrogelschicht weiter mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung, vorzugsweise eine solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid und dessen Derivate und Thioxanthon, enthält. Ein 30 solches Polymersubstrat ist durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich. Als Polymersubstrat können die vorstehenden Polymermaterialien eingesetzt werden. Das zu beschichtende Polymersubstrat kann dabei ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether sein oder mindestens einen Teil davon bilden.

Die vorliegende Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele näher erläutert.

5 **Beispiele**

Beispiel 1

10 Riboflavin (Sigma, R-7649, EC NO 201-5071) wurde in absolutem Ethanol bis zur Sättigung bei Raumtemperatur gelöst und die nicht gelösten Anteile wurden abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Massenanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 120 Sekunden bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die Hydrogelschicht konnte dann durch ihre Fluoreszenz oder die Anfärbbarkeit mit Iod/Iod-Kalium bzw. mit dem Dragendorff-Reagenz nachgewiesen werden.

20 Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymeren mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

25

Beispiel 2

30 Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Hydrogel-bildende Beschichtungslösung unter Verwendung von DMAC als Lösungsmittel wurde durch eine Stempelmaschine der Firma Tampoprint auf den Polyurethanverguß eines Hämodialysators aufgebracht und in der Wärme getrocknet. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die auto-

- 10 -

klavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß von der Polymersubstratoberfläche nicht zu entfernen war.

Beispiel 3

5 Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Hydrogel-bildende Beschichtungslösung unter Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel wurde mittels eines Spincoating-Verfahrens gleichmäßig auf den Innenraum der Dialysatkappe (Bereich mit Blutkontakt) eines Hämodialysators verteilt, getrocknet und mit UV-VIS-Licht entsprechend bestrahlt. Das Material der Dialysatkappe war Polypropylen oder Polycarbonat, das gegebenenfalls vor dem Auftrag der Hydrogel-bildenden Lösung durch eine Coronabehandlung aktiviert worden war. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die autoklavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß bzw. Kochen mit 10 Wasser von der Polymersubstratoberfläche nicht zu entfernen war.

10

15

Beispiel 4

20 Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavon) wurde bei Raumtemperatur bis zur Sättigung in absolutem Ethanol gelöst und die nicht gelösten Anteile abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Masseanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 120 s bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

25

30 Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymeren mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

Beispiel 5

Rutin (Quercetin-3-rutinosid) wurde bei Raumtemperatur bis zur Sättigung in absolutem Ethanol gelöst und die nicht gelösten Anteile abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Masseanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 120 s bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymeren mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

20 Beispiel 6

Es wurde eine 4%-ige PVP K120 (ISP)/Isopropanol-Lösung hergestellt. Anschließend wurden 0,33 g Nicotinsäureamid in 100 g dieser Lösung gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 60 s im Lampenfokus bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie

- 12 -

beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

Ferner wurde ein Schlauch aus Polyvinylchlorid bzw. Polypropylen mit der in Beispiel 6 hergestellten Hydrogel-bildenden Beschichtungslösung in Ethanol gefüllt und nach ihrer Entfernung in dünner Schicht getrocknet. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die autoklavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß bzw. Kochen mit Wasser für 1 h von der Schlauchinnenoberfläche nicht zu entfernen war.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dabei nicht auf Schläuche einer bestimmten Geometrie bzw. einer bestimmten Materialzusammensetzung beschränkt. Grundsätzlich kommt jedes Material in Frage, auf dem sich in der beschriebenen Weise eine Hydrogelschicht mit den beschriebenen Eigenschaften immobilisieren lässt. Voraussetzung ist die Zugänglichkeit der PVP-Polymer/Initiator-Reaktandenschicht für die eingesetzte Wellenlänge und die Erzielbarkeit einer hinreichend hohen Intensität der elektromagnetischen Strahlung. Neben der Hydrogelschicht im Inneren eines Schlauches kann selbstverständlich auch eine Hydrogelschicht auf der Außenseite eines Schlauches erzeugt werden.

Beispiel 7

Es wurde eine 4%-ige PVP K120 (ISP)/Isopropanol-Lösung hergestellt. Anschließend wurden 0,33 g Thioxanthon in 100 g dieser Lösung gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 60 s im Lampenfokus bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

- 13 -

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAc) und deren Gemische bzw. PVP-
5 Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

Ansprüche

5 1. Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer Polymersubstratoberfläche, wobei eine Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Hydrogel-bildendes Polymer und mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung, unter Bildung einer Hydrogelschicht mindestens bereichsweise auf die Oberfläche eines Polymersubstrats aufgebracht wird

10 und anschließend die Hydrogelschicht einer Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung unterworfen wird, so daß das Hydrogel auf der Polymersubstratoberfläche unter Bildung einer Hydrogelschicht darauf immobilisiert wird.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zur Immobilisierung elektromagnetische Strahlung im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums, vorzugsweise im Bereich von 170 nm bis 600 nm, eingesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Hydrogel-bildende Polymer

20 auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-, Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-Basis Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymeren, Derivate des Polyvinylpyrrolidons sowie deren Copolymeren einschließt.

25

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Polymersubstrat aus einem Polymermaterial, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, SEBS oder Polyurethan oder Gemischen davon, aufgebaut ist.

30

- 15 -

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Polymersubstrat ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether ist oder mindestens einen Teil davon bildet.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die nicht-toxische Photoinitiatorverbindung aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid und dessen Derivate und Thioxanthon, ausgewählt ist.
- 10 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Initiatorverbindung Riboflavin, Morin, Rutin oder ein Gemisch davon ist.
9. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Initiatorverbindung Nicotinsäureamid ist.
- 15 10. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Initiatorverbindung Thioxanthon ist.
11. Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist, wobei die Hydrogelschicht weiter mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung enthält.
- 20 12. Polymersubstrat nach Anspruch 11, wobei die nicht-toxische Photoinitiatorverbindung aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid und dessen Derivate und Thioxanthon, ausgewählt ist.
- 25 13. Polymersubstrat nach Anspruch 12, wobei das Polymersubstrat aus einem Polymermaterial, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, SEBS oder Polyurethan oder Gemischen davon, aufgebaut ist.

- 16 -

14. Polymersubstrat nach Anspruch 12 oder 13, wobei das Polymersubstrat ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether ist oder mindestens einen Teil davon bildet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP03/08180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L29/08 A61L29/14 A61L31/10 A61L31/14 G03F7/028

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L G03F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, COMPENDEX, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 766 160 A (SCHNEIDER MICHEL ET AL) 23 August 1988 (1988-08-23) column 4, line 44 - line 61 example 3 claims ---	1,2,5-7, 10-14
X	US 6 410 645 B1 (PATHAK CHANDRASHEKHAR P ET AL) 25 June 2002 (2002-06-25) column 7, line 5 - line 28 column 10, line 13 - line 26 column 12, line 4 - line 26 examples 1,4 ---	1-3,6,7, 11,12,14

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

19 November 2003

26/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fey-Lamprecht, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/03/08180

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/024697 A1 (BARON RICHARD CARLTON ET AL) 27 September 2001 (2001-09-27) page 2, left-hand column, line 12 - line 43 page 3, left-hand column, line 6 - line 34 example 1 claims ----	1-4, 7, 10-12
P, X	WO 03 055611 A (CHUDZIC STEPHEN J ;STUCKE SEAN M (US); SURMODICS INC (US); SWAN DA) 10 July 2003 (2003-07-10) page 8, line 3 -page 10, line 3 page 15, line 4 -page 16, line 2 example 11 claims -----	1-7, 10-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/03/08180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4766160	A 23-08-1988	AU 593824	B2	22-02-1990
		AU 6041686	A	29-01-1987
		CA 1266746	A1	13-03-1990
		DE 3671024	D1	13-06-1990
		EP 0214089	A1	11-03-1987
		JP 62022864	A	31-01-1987
US 6410645	B1 25-06-2002	US 6201065	B1	13-03-2001
		US 2002151650	A1	17-10-2002
		CA 2228118	A1	13-02-1997
		EP 0842209	A2	20-05-1998
		JP 11510837	T	21-09-1999
		WO 9705185	A2	13-02-1997
US 2001024697	A1 27-09-2001	AU 9627298	A	12-04-1999
		WO 9915917	A1	01-04-1999
		EP 1023617	A1	02-08-2000
		JP 2001517731	T	09-10-2001
		TW 396187	B	01-07-2000
		ZA 9808670	A	23-03-1999
WO 03055611	A 10-07-2003	US 2003165613	A1	04-09-2003
		WO 03055611	A1	10-07-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen
PCT/03/08180

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L29/08 A61L29/14 A61L31/10 A61L31/14 G03F7/028

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L G03F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, COMPENDEX, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 766 160 A (SCHNEIDER MICHEL ET AL) 23. August 1988 (1988-08-23) Spalte 4, Zeile 44 - Zeile 61 Beispiel 3 Ansprüche ---	1,2,5-7, 10-14
X	US 6 410 645 B1 (PATHAK CHANDRASHEKHAR P ET AL) 25. Juni 2002 (2002-06-25) Spalte 7, Zeile 5 - Zeile 28 Spalte 10, Zeile 13 - Zeile 26 Spalte 12, Zeile 4 - Zeile 26 Beispiele 1,4 ---	1-3,6,7, 11,12,14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

'L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

19. November 2003

26/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fey-Lamprecht, F

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen
PCT/EP 03/08180

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/024697 A1 (BARON RICHARD CARLTON ET AL) 27. September 2001 (2001-09-27) Seite 2, linke Spalte, Zeile 12 - Zeile 43 Seite 3, linke Spalte, Zeile 6 - Zeile 34 Beispiel 1 Ansprüche ----	1-4,7, 10-12
P,X	WO 03 055611 A (CHUDZIC STEPHEN J ;STUCKE SEAN M (US); SURMODICS INC (US); SWAN DA) 10. Juli 2003 (2003-07-10) Seite 8, Zeile 3 -Seite 10, Zeile 3 Seite 15, Zeile 4 -Seite 16, Zeile 2 Beispiel 11 Ansprüche -----	1-7, 10-14

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/US 03/08180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4766160	A	23-08-1988	AU	593824 B2		22-02-1990
			AU	6041686 A		29-01-1987
			CA	1266746 A1		13-03-1990
			DE	3671024 D1		13-06-1990
			EP	0214089 A1		11-03-1987
			JP	62022864 A		31-01-1987
US 6410645	B1	25-06-2002	US	6201065 B1		13-03-2001
			US	2002151650 A1		17-10-2002
			CA	2228118 A1		13-02-1997
			EP	0842209 A2		20-05-1998
			JP	11510837 T		21-09-1999
			WO	9705185 A2		13-02-1997
US 2001024697	A1	27-09-2001	AU	9627298 A		12-04-1999
			WO	9915917 A1		01-04-1999
			EP	1023617 A1		02-08-2000
			JP	2001517731 T		09-10-2001
			TW	396187 B		01-07-2000
			ZA	9808670 A		23-03-1999
WO 03055611	A	10-07-2003	US	2003165613 A1		04-09-2003
			WO	03055611 A1		10-07-2003